

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004077

International filing date: 09 March 2005 (09.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-064994  
Filing date: 09 March 2004 (09.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10.3.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    3 月    9 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 6 4 9 9 4  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

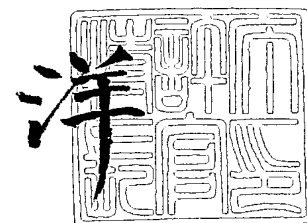
J P 2 0 0 4 - 0 6 4 9 9 4

出      願      人                      独立行政法人科学技術振興機構  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    4 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号    出証特 2 0 0 5 - 3 0 3 6 0 2 4

【書類名】 特許願  
【整理番号】 PA04-1648  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 - 1 9  
    【氏名】 小林 修  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都文京区本郷 1 - 3 0 - 1 3 パークヒルズ本郷 4 0 2  
    【氏名】 石谷 暖郎  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都文京区西片 2 - 1 6 - 8 サンパレス 2 0 3  
    【氏名】 山下 恭弘  
【特許出願人】  
    【識別番号】 503360115  
    【氏名又は名称】 独立行政法人 科学技術振興機構  
【代理人】  
    【識別番号】 100110249  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 下田 昭  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100113022  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 赤尾 謙一郎  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 205203  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

5 価のニオブ化合物と、(R) ー体又は (S) ー体からなり光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオールとを混合してなる不斉反応用触媒。

## 【請求項 2】

前記ニオブ化合物が式

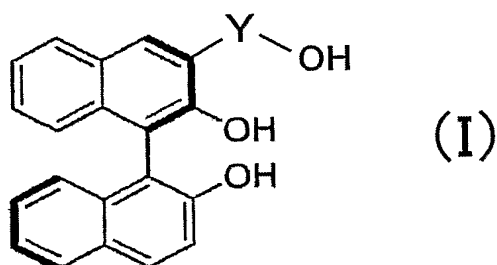
$NbX_5$

(式中、X はアルコキシドまたはハロゲン原子を表す) で表される請求項 1 記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 3】

前記トリオールは式 I

【化 1】

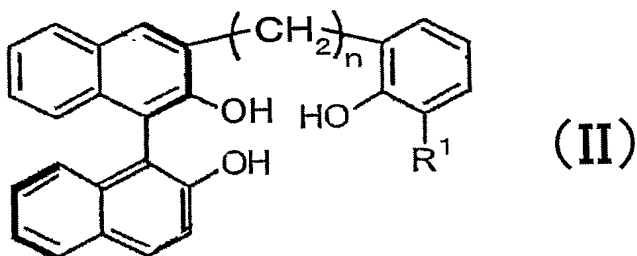


で表される (式中、Y は 2 価の炭化水素基を表す) 請求項 1 又は 2 記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 4】

前記トリオールは式 II

【化 2】



(式中、 $R^1$  は水素原子または炭素数 1 ~ 4 の炭化水素基を表し、 $n$  は 0 ~ 2 の整数を表す) で表される請求項 1 又は 2 記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 5】

さらに、イミダゾール誘導体を含む請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 6】

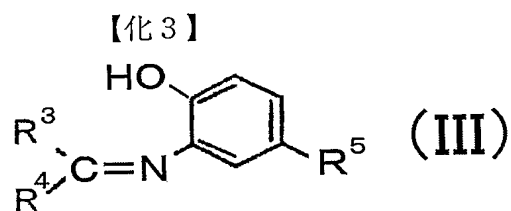
さらに、モレキュラーシーブを含む請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の不斉反応用触媒。

## 【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の不斉反応用触媒を用い、 $R^3 R^4 C=N-Z$  ( $R^3$ 、 $R^4$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、Z はアリール基又はアシルアミノ基を表す) で表される反応基質と求核剤とを求核付加反応させる光学活性含窒素化合物の製造方法。

## 【請求項 8】

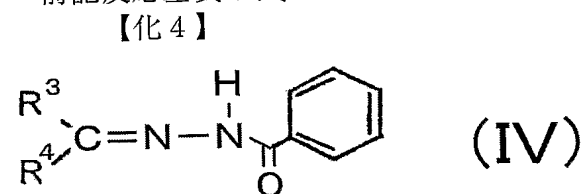
前記反応基質が式 III



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^5$  は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表されるイミンである請求項 7 記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

【請求項 9】

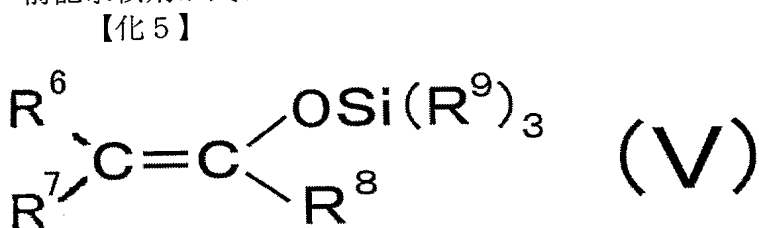
前記反応基質が式 IV



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれる) で表されるベンゾイルヒドラゾンである請求項 7 記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

【請求項 10】

前記求核剤が式 V



(式中、 $R^6$ 、 $R^7$  はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、及び芳香族炭化水素基の群から選ばれる 1 種を表し、 $R^8$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルコキシ基、及びアルキルチオ基の群から選ばれる 1 種を表し、 $R^9$  はそれぞれ同じでも異なってもよい炭化水素基を表す) で表されるケイ素エノラートである請求項 7 乃至 9 のいずれかに記載の光学活性含窒素化合物の製造方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性含窒素化合物の製造方法。

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、不斉反応用触媒、及び光学活性含窒素化合物の製造方法に関し、好ましくは求核付加に用いる不斉反応用触媒、及び光学活性含窒素化合物の製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ルイス酸触媒存在下、 $C=C$ 結合や $C=N$ 結合（例えば、イミン（ $C=N$ ）やヒドラゾン（ $C=N-N$ ）化合物）の不飽和炭素への不斉求核付加反応は、新たな炭素-炭素結合を形成し、種々の光学活性含窒素化合物の合成に利用できることから、数多く検討されている。そして、上記触媒としては、選択性や安定性の観点から、種々の金属や配位子が用いられている。

一方、本発明者らは、既にジルコニウムアルコキシドとビナフトール誘導体を混合した不斉触媒を開発し、不斉ディールス・アルダー反応（例えば、特許文献1参照）、アルドール反応（例えば、特許文献2および非特許文献1参照）、イミノアルドール反応（例えば、特許文献3参照）を高い収率と立体選択性で行えることを報告している。

又、ニオブは高いルイス酸性を有すると期待されており（例えば、非特許文献2参照）、ニオブを触媒に用いて不斉ディールス・アルダー反応を行った例が報告されている（例えば、非特許文献3参照）。

## 【0003】

【特許文献1】特開2002-356454号公報

【特許文献2】特願2000-067833号公報

【特許文献3】特開平11-33407号公報

【非特許文献1】山下、他、J. Am. Chem. Soc., 2002年、第124巻、p 3292

【非特許文献2】シー・アンドレード (C. Andrade)、「テトラヘドロン・レター (Tetrahedron Lett)」、2001年、第42巻、p. 6473

【非特許文献3】ジェー・ホワース (J. Howarth)、ケー・ギレスピー (K. Gillespie)、「モレキュールズ (Molecules)」、2000年、第5巻、p. 993

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

しかしながら、より効率的な反応、即ち、100%に近い化学収率、100%に近い立体選択性の反応の開発を目的として、有効な触媒系が求められている。

本発明は、上記の課題を解決するためになされたものであり、収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性含窒素化合物の製造方法を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明者らは、ニオブ化合物と光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオールとを混合することで、ニオブを活性中心金属とする不斉触媒が得られることを見出した。そして、この触媒は、好ましくは不斉求核付加反応に適することも見出した。

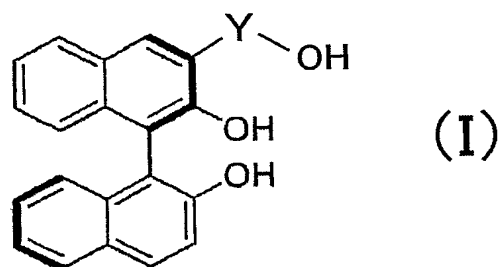
## 【0006】

すなわち、本発明の不斉反応用触媒は、5価のニオブ化合物と、(R) ー体又は (S) ー体からなり光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオールとを混合してなる。前記ニオブ化合物が式  $NbX_5$ （式中、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す）で表されることが好ましい。

## 【0007】

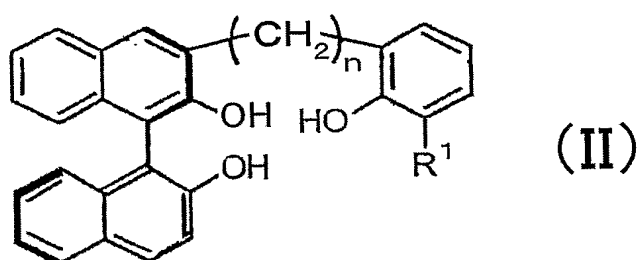
前記トリオールは式 I

【化1】



で表される（式中、Yは2価の炭化水素基を表す）か、又は、式II

【化2】



（式中、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～4の炭化水素基を表し、nは0～2の整数を表す）で表されることが好ましい。

【0008】

本発明の不斉反応用触媒において、さらに、イミダゾール誘導体、及び／又はモレキュラーシーブを含むことが好ましい。

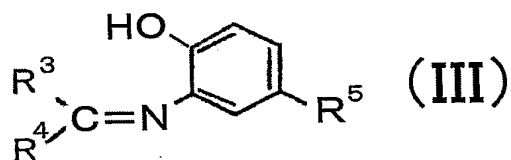
【0009】

本発明の光学活性含窒素化合物の製造方法は、前記不斉反応用触媒を用い、R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> C=N-Z（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R<sup>5</sup>は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す）で表される反応基質と求核剤とを求核付加反応させる。

【0010】

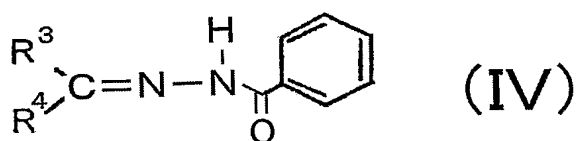
前記反応基質が式III

【化3】



（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R<sup>5</sup>は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す）で表されるイミンであるか、又は、式IV

【化4】



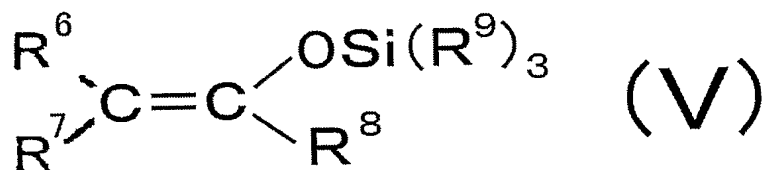
（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選

ばれる) で表されるベンゾイルヒドラゾンであることが好ましい。

【0011】

又、前記求核剤が式V

【化5】



(式中、 $R^6$ 、 $R^7$  はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、及び芳香族炭化水素基の群から選ばれる1種を表し、 $R^8$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルコキシ基、及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、 $R^9$  はそれぞれ同じでも異なってもよい炭化水素基を表す) で表されるケイ素エノラートであることが好ましい。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒が得られる。又、この触媒を用いると、不斉求核付加反応により光学活性含窒素化合物を効率よく製造できる。また反応が温和であるため、副反応をおこさずに選択的な反応が可能になる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下本発明の実施形態について説明する。

<ニオブ化合物>

本発明で用いる5価のニオブ化合物としては、特に制限されないが、例えば $NbX_5$  (式中、 $X$  はアルコキシドまたはハロゲン原子を表す) で表されるものが挙げられる。このうち、取扱いの容易なことから、 $Nb$  アルコキシド (特に $Nb$  メトキシド又は $Nb$  エトキシド) が好ましい。

【0014】

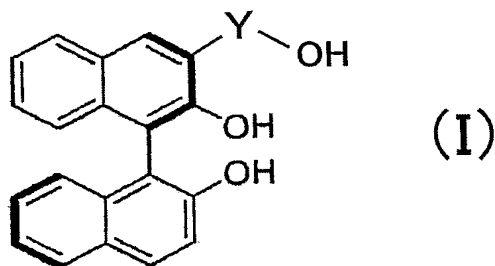
<ビナフトール誘導体を含むトリオール>

本発明で用いるビナフトール誘導体を含むトリオールは、上記ニオブ化合物と混合されることにより、活性中心金属であるニオブに配位結合して配位子 (リガンド) となり、全体として触媒作用を持つ。このトリオールにおいて、ビナフトール誘導体部分が (R) ー体又は (S) ー体からなり、光学活性を示す。このため、トリオールが不斉配位子となり、不斉触媒として機能する。

【0015】

前記トリオールとしては、例えば式I

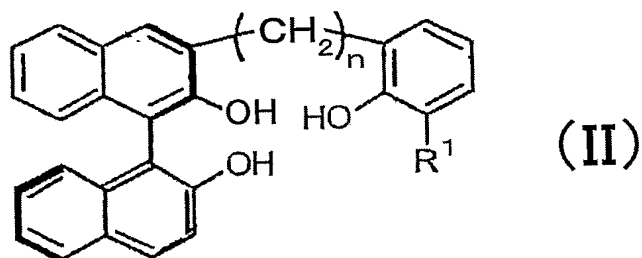
【化1】



で表される (式中、 $Y$  は2価の炭化水素基を表す) 化合物や、式II



## 【化2】



(式中、 $R^1$  は水素原子または炭素数 1～4 の炭化水素基を表し、 $n$  は 0～2 の整数を表す) で表される化合物を好適に用いることができる。

## 【0016】

上記化合物IIとしては、具体的には、 $R^1$  が H、Et、i-Pr (イソプロピル)、t-Bu (tert-ブチル) の群から選ばれる 1 種、 $n=0$  または 1 のものが例示できる。

## 【0017】

## &lt;触媒の調製&gt;

上記ニオブ化合物とトリオールとの混合割合は、(ニオブ化合物) / (トリオール) の値で 1/1～1/2 が好ましく、1/1～1/1.3 がより好ましい。

上記ニオブ化合物とトリオールとの混合方法は特に限定されないが、通常、有機溶媒中で上記各成分を混合し、適宜攪拌すればよい。有機溶媒としては、炭化水素やハロゲン化炭化水素などを好適に用いることができ、特に、塩化メチレン、トルエン、又はそれらの混合溶媒が好適である。混合温度に特に制約はないが、室温付近で混合するのが簡便であり、その後、室温から溶媒の沸点の間の温度 (好ましくは 60℃ 付近) で熟成するのが好適である。触媒の熟成時間は、通常 30 分から 24 時間、好ましくは 1～3 時間の範囲である。

## 【0018】

## &lt;その他の成分&gt;

上記ニオブ化合物とトリオールに加え、さらに含窒素化合物を含有させると、触媒特性が良好となる。含窒素化合物としてはイミダゾール類が好ましく、特に N-メチルイミダゾールが好適である。イミダゾール類の含有量は、上記ニオブ化合物と等モル程度とするのが好ましい。イミダゾール類は、上記トリオールとニオブ化合物とを混合した後、又は、後述する反応基質に求核剤を加える前に添加するとよい。

又、上記ニオブ化合物とトリオールに加え、さらにモレキュラーシーブを含有させると、触媒特性が良好となる。モレキュラーシーブ (Molecular Sieves) は、アルミノケイ酸塩質の結晶性合成ゼオライトであり、特異な吸着特性を持つ。気孔の内径を示す規格 (3A～5A、10A 等) があり、通常、3A が好適である。モレキュラーシーブの含有量は、上記ニオブ化合物とトリオールの混合攪拌に支障ない範囲であればよいが、通常、有機溶媒 1 ml あたり 10～200 mg、好ましくは 50～100 mg である。

## 【0019】

## &lt;反応基質&gt;

以上のようにして調製された本発明の触媒は、いずれの不斉反応に対しても触媒作用を有するが、収率、立体選択性の点から、以下の反応基質に求核剤を付加させる不斉反応に用いると好ましい。この不斉反応によって、光学活性な含窒素化合物が生成する。

反応基質としては、 $R^3 R^4 C=N-Z$  ( $R^3$ 、 $R^4$  は水素原子、炭化水素基、ヘテロ原子、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、Z はアリール基又はアシルアミノ基を表す) で表される化合物が挙げられる。この化合物は、イミン、又はイミン及びアシルヒドラゾンで総称される。

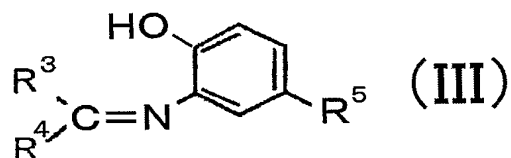
上記反応基質としては、イミン化合物、又はアシルヒドラゾン化合物を用いるのが好ましい。これらの化合物を用いる場合、上記式中の  $R^3$ 、 $R^4$  は、飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基の群からそれぞれ選ばれる 1 種であり、鎖状構造、環状構

造、複素環構造、又はヘテロ原子のいずれかを有していてもよい。又、これらの化合物を用いる場合、 $R^3$ 、 $R^4$  となる官能基は、付加反応を阻害することがなければ特に制限はなく、例えばハロゲン原子、エステル基、ニトロ基、エーテル基、及びアミド基が例示できる。

【0020】

上記イミン化合物の具体例としては、式III

【化3】

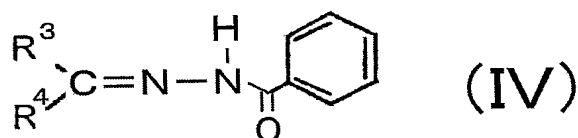


(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は水素原子、炭化水素基、ヘテロ原子、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 $R^5$  は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表されるイミンが挙げられる。

【0021】

又、上記アシルヒドラゾン化合物の具体例としては、式IV

【化4】



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれる) で表されるベンゾイルヒドラゾンが挙げられる。

【0022】

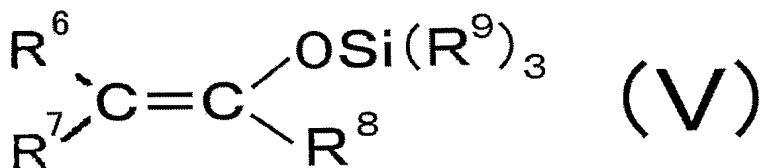
上記した各種イミン化合物は、対応するアルデヒドとアミンから既知の方法に従って容易に合成することができる。同様に、上記した各種アシルヒドラゾン化合物は、対応するアシルヒドラジンから既知の方法に従って容易に合成することができる。

【0023】

<求核剤>

不斉求核付加反応に本発明の触媒を用いる場合、求核剤としては、式V

【化5】



(式中、 $R^6$ 、 $R^7$  はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、及び芳香族炭化水素基の群から選ばれる1種を表し、 $R^8$  は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルコキシ基、及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、 $R^9$  はそれぞれ同じでも異なってもよい炭化水素基を表す) で表されるケイ素エノラート(シリルエノラート)、又はアリルシラン化合物、シアン化水素などを好適に使用可能である。上記化合物( $R^3$   $R^4$   $\text{C}=\text{N}-\text{Z}$ )を反応基質とした場合、シリルエノラートを求核剤に用いると、光学活性な $\beta$ -アミノカルボニル化合物(例えば、式Vの $R^8$  =炭化水素基の場合)や、光学活性な $\beta$ -アミノ酸誘導体(例えば、式Vの $R^8$  =アルコキシ基又はスルフィド基の場合)が得られる。また

、アリルシラン化合物を求核剤に用いると光学活性なホモアリルアミン誘導体が得られ、シアン化物を求核剤に用いると光学活性な  $\alpha$ -アミノニトリル誘導体を得られる。

### 【0024】

#### <反応基質の添加>

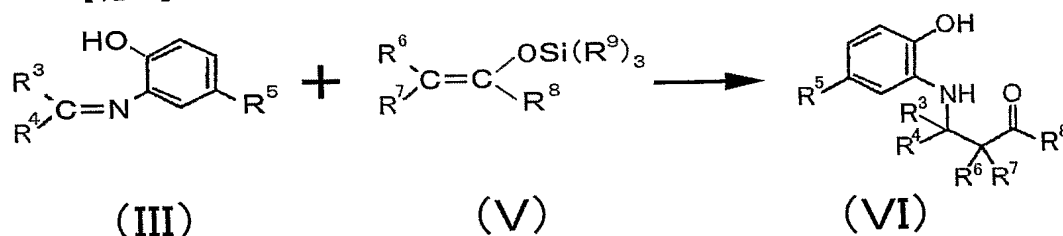
上記触媒に反応基質を添加する方法は特に制限はないが、一般的には、溶媒に溶かしたイミン類（イミンもケイ素エノラートも共に反応基質）を上記触媒を含む溶液に滴下し、続いて求核剤を含む溶液を滴下すればよい。反応温度は反応基質の種類によって適宜選択できるが、通常は  $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 室温、好ましくは  $-40^{\circ}\text{C}$  ~  $0^{\circ}\text{C}$  とすることができる。反応時間は通常 1 ~ 72 時間で終了する。上記した触媒や溶媒を含む反応系における反応基質の濃度は好ましくは 0.05 ~ 1.0 mol/l、より好ましくは 0.1 ~ 0.5 mol/l 程度である。

例えば、上記触媒を含む溶液に対し、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素に溶解したイミン（ヒドラゾン）化合物を滴下し、続いて求核剤（シリルエノラートの溶液）を滴下すればよい。

### 【0025】

上記反応基質に上記求核剤を求核付加させる不斉反応に本発明の触媒を用いると、非常に高いエナンチオ選択性を示し、様々なアミン化合物を高い光学純度で得ることが可能である。例えば反応式

#### 【化6】



に示すマンニツヒ型反応では、多くの場合、化学収率 70% 以上、光学収率 90% 以上で  $\beta$ -アミノケトン類（上式の右式 VI）を得ることができる。なお、上式の左辺の化合物 II I, V は、それぞれ既に化学式で示したイミン化合物及びケイ素エノラートであり、 $\text{R}^3$  等の記号の示す内容も既に述べたとおりである。

### 【0026】

以下、本発明を実施例、比較例に基づいて具体的に説明するが、本発明はそれらによって限定されるものではない

#### 【実施例 1】

### 【0027】

#### <ピナフトール誘導体を含むトリオール調製の調製>

図 1 に示す反応式に従って、トリオールを調製した。

まず、水素化ナトリウム (275 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (120 ml) に懸濁させ、そこに THF (30 ml) に溶解した 2-イソプロピルフェノール (111 mmol、図 1 の記号 A1) を  $0^{\circ}\text{C}$  で滴下した。30 分後、この溶液にクロロメチルメチルエーテル (221 mmol) を加え、室温まで加温した後、メタノールと水を続けて加え反応を停止した。水相をエーテルで抽出し、有機層を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥物について、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-イソプロピル-2-メトキシメトキシベンゼン (17.5 g、収率 87%、図 1 の記号 A2) を得た。

### 【0028】

上記化合物 A2 を 15.0 g (83 mmol) と、テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) 100 g (53 mmol) とを含む THF (200 ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (100 mmol / 64 ml) を滴下した。30 分後、混合溶液を  $0^{\circ}\text{C}$  に昇温して 1 時間攪拌後、再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、ジメチルホルムア

ミド (DMF) (15.9 ml) をゆっくりと滴下した。反応溶液をゆっくりと室温まで昇温した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。水層をエーテルで抽出し、有機層を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥物について、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、3-イソプロピル-2-メトキシメトキシベンズアルデヒド (12.9 g、収率 74%、図1の記号A3) を得た。生成物A3の<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) の化学シフト (δ) は以下である。

δ (ppm) : 1.25 (d, 6H, J = 7.1 Hz), 3.40 (sept, 1H, J = 7.1 Hz), 3.60 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.55 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 1.7, 7.6 Hz), 10.3 (s, 1H)

#### 【0029】

次に、(R)-2, 2'-ビス(メトキシメトキシ)-[1, 1']-ビナフタレン (37.9 mmol、図1の記号A4) と TMEDA (45.1 mmol) とを含むエーテル (450 ml) 溶液に、室温下で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (45.4 mmol / 28.9 ml) を滴下した後、1.5 時間攪拌した。混合溶液を -78℃ に冷却後、上記生成物A3 (22.9 mmol) のエーテル (50 ml) 溶液を滴下した。反応溶液をゆっくりと室温まで昇温した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。水層をエーテルで抽出し、有機層を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥物について、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、ほぼ 1:1 のジアステレオマー比で、(R)-(2, 2'-ジメトキシメトキシ-[1, 1']-ビナフチル-3-イル)-(3-イソプロピル-2-メトキシメトキシフェニル) メタノール (12.2 g、収率 92%、図1の記号A5) を得た。

#### 【0030】

上記生成物A5 (21 mmol) のジクロロメタン (35 ml) 溶液に、氷冷下にて塩化水素飽和メタノール (35 ml) を加え、2 時間攪拌した。この混合溶液に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えて中和し、有機層を分離した。水層を塩化メチレンで抽出し、上記有機層を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別し、残った乾燥物について溶媒を減圧留去した。得られた粗アルコール (図1のA6) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、トリエチルシラン (67.2 mmol) を 0℃ で加え、続いて、三フッ化ホウ素-エーテル錯体 (65.1 mmol) を滴下した。反応溶液を一晩攪拌した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えて中和し、有機層を分離した。残った水層を塩化メチレンで抽出し、上記有機層を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、残った乾燥物について溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、最終生成物である [(R)-3-(2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-[1, 1']-ビナフタレン 2, 2'-ジオール] (6.2 g、収率 68%、2 段階、図1の記号A7、ここで R<sup>1</sup> は i-Pr 基) を得た。なお、図1中、MOM はメトキシメトキシ基を示す。

#### 【0031】

生成物A7の<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) の化学シフト (δ) は以下である。

δ (ppm) : 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.25 (sept, 1H, J = 6.8 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.23 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.99 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.90 (ddd, 1H, J = 1.5, 7.5, 7.5 Hz), 7.08-7.11 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz)

又、<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) の化学シフトは以下である。: 22.5, 22.8, 27.1, 31.5, 108.9, 110.6, 111.5, 117.8, 120.6, 124.1, 124.2, 124.5, 124.9, 125.9, 127.1, 127.6, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 129.5, 129.9, 131.2, 131.7, 132.2, 133.2, 135.8, 149.8, 151.1, 152.8.

(なお、図1中のA7のR1はA5、A6と同様、イソプロピル基 (i-Pr) である)

### 【0032】

又、生成物A7の比旋光度 ( $[\alpha]_D^{30}$ )、融点 (Mp)、及び赤外吸収 (IR) スペクトルは以下のとおりである。

$[\alpha]_D^{30}$  : +63.6 (c 1.03, THF)

Mp : 205-206 °C.

IR (KBr) : 3505, 3425, 1592, 1463, 820, 751  $\text{cm}^{-1}$

なお、上記NMRスペクトル ( $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR) は、JEOL-LA300またはJEOL-LA500 (日本電子社製のNMR (核磁気共鳴) 装置) で測定した。旋光度は、JASCO P-1010 (日本分光社製の旋光度計) で測定した。IRスペクトルは、JASCO FT/IR-610 (日本分光社製のフーリエ変換IR装置) で測定した。

### 【0033】

<不斉反応触媒によるアルジミンへのケテンシリルアセタールの不斉求核付加反応>

#### 1. 反応基質及び求核剤の調製

反応基質であるイミン (アルジミン) は、ジクロロメタンとDMF中、モレキュラーシーブの共存下で、対応するアルデヒドとフェノール誘導体から調製したものを再結晶して使用した。シリルエノラート (シリルエノールエーテル) は、文献 (コバヤシ (S. Kobayashi) ら、"シリルエノールエーテル・イン・サイエンス・オブ・シンセシス、ホーベン・ウエイル・メソッド・オブ・モレキュラー・トランスフォーメーションズ" ("Silyl Enol Ethers", in Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations)、ゲオルグ・シーメ・フェルラグ シュツツツガルト (George Thieme Verlag: Stuttgart)、2002年、4巻、p. 317) 記載の方法により合成した。反応に用いた他の試薬はすべて市販品を購入し、必要に応じて精製して使用した。反応はすべてアルゴン雰囲気下で実施した。

### 【0034】

#### 2. 触媒の調製

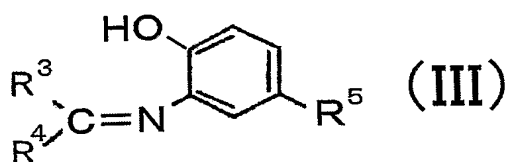
上記生成物A6 (72  $\mu\text{mol}$ ) をトルエン (0.3 ml) に溶解し、この溶液にN-メチルイミダゾール (NMI) (60  $\mu\text{mol}$ ) のトルエン (0.6 ml) 溶液を室温に加え、攪拌した。この混合溶液を10分攪拌後、Nb(OMe)<sub>5</sub> (60  $\mu\text{mol}$ ) のトルエン (0.6 ml) 溶液を加え、全体を60°Cに加熱し3時間攪拌した後、室温に戻した。モレキュラーシーブ3A (100 mg) 入りのフラスコに、この混合溶液を移し、塩化メチレン (0.5 ml) で洗浄後、30分間攪拌した。

### 【0035】

#### 3. 不斉反応

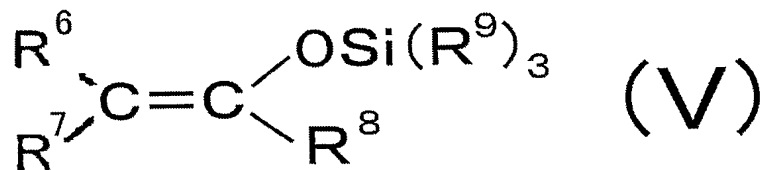
上記溶液を-20°Cに冷却し、式III

【化3】



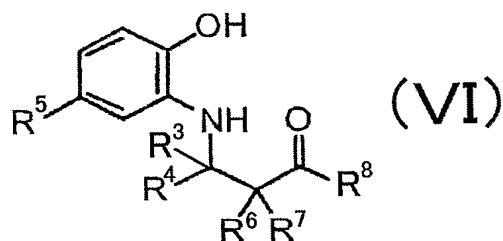
で表されるイミン (0.6 mmol、但し、 $\text{R}^3 = \text{Ph}$ 、 $\text{R}^4 = \text{H}$ 、 $\text{R}^5 = \text{H}$ ) の塩化メチレン (0.7 ml) 溶液と、これに続けて式V

## 【化5】



で表されるシリルエノールエーテル (0.72 mmol、但し、 $R^6 = R^7 = R^9 = Me$ 、 $R^8 = OMe$ ) の塩化メチレン (0.3 ml) 溶液を加えた。48時間攪拌後、反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注いで反応を停止し、水層を塩化メチレンで抽出した。上記水層と有機層を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別し、乾燥物について溶媒を減圧留去した。得られた粗成生物は、精製用薄層クロマトグラフィー (ベンゼン/酢酸エチル=9/1) を用いて精製し、式VI

## 【化7】



で表されるアミノケトン誘導体を得た (収率86%、但し、 $R^3 \sim R^8$  は上記式III, Vにおけるのと同じ)。生成物VIの不斉収率 (99% ee) は、キラルカラムを用いたHPLC (高速液体クロマトグラフィー) で決定した。

## 【0036】

生成物VIの各種物性

名称: (S)-メチル 2,2'-ジメチル-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-フェニルプロピオネート

IR (KBr): 3401, 1709, 1611, 1514, 1453, 1391  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) 3.68 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.36-6.76 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 5H).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  19.9, 24.2, 47.3, 52.1, 64.3, 113.2, 114.1, 117.6, 120.8, 127.3, 127.9, 128.3, 135.6, 138.9, 144.0, 178.0.

HPLC: 測定条件: ダイセルキラルパック (Daicel Chiralpak) AD, 溶媒: ヘキサン/ $i$ PrOH = 9/1, フロー速度 (flow rate) = 1.0 ml/min: 測定結果は  $t_R=9.3$  min (3R),  $t_R=16.0$  min (3S). Anal. Calcd for  $C_{18}H_{21}NO_3$ : C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. found: C, 72.28; H, 7.20; N, 4.62.

高分解能質量分析 (HRMS): Calcd for  $C_{18}H_{21}NO_3$  ( $M^+$ ) 299.1522, found 299.1497.

生成物VIの (S)-体の絶対配置 (Absolute configuration): 対応する樟脳酸のエステル (camphanate) に誘導して結晶化させたもののX線結晶構造解析によって決定

## 【0037】

<実施例2~10>

上記式III, Vの各化合物において、 $R^3 \sim R^9$  を表1に示すものに変えたものを用いたこと以外は、実施例1とまったく同様にして反応を行った。得られた反応物の化学収率及び不斉収率を表1に示す。

## 【0038】

【表 1】

	式IIIのイミン			式IVのケンシリアルセタール				反応物の収率(%)	
	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	化学収率	不斉収率
実施例1	H	Ph	H	Me	Me	OMe	Me	86	99%ee
実施例2	H	(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	Me	OMe	Me	82	98%ee
実施例3	H	(4-OMe)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	Me	OMe	Me	79	96%ee
実施例4	H	1-Naphthyl	H	Me	Me	OMe	Me	40	95%ee
実施例5	H	2-Naphthyl	H	Me	Me	OMe	Me	77	98%ee
実施例6	H	3-Thienyl	H	Me	Me	OMe	Me	85	93%ee
実施例7	H	Ph	CF <sub>3</sub>	Me	Me	OMe	Me	75	91%ee
実施例8	H	Ph	H	H	H	SEt	Me	69	84%ee
実施例9	H	(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	SEt	Me	44	88%ee
実施例10	H	2-Furyl	H	H	H	SEt	Me	70	87%ee

## 【0039】

表1から明らかなように、各実施例の場合、反応基質にイミンを用い、求核剤としてシリルエノラートを用いた不斉求核付加反応により、90%程度の高い不斉収率で、対応するβ-アミノケトン誘導体を得られた。これより、イミンに対する高エナンチオ選択的な求核付加反応が可能であることがわかった。

## 【0040】

なお、実施例2～10で得られた反応物（アミノケトン誘導体）の物性値を以下に示す。

## 【0041】

## &lt;実施例2&gt;

名称：(S)-メチル 3-(4-クロロフェニル)-2,2'-ジメチル -(2-ヒドロキシフェニル)アミノプロピオネート

IR (KBr) 3359, 1709, 1610, 1513, 1490, 1450, 738 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) 3.67 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 6.31-6.90 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.35 (s, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 20.2, 24.7, 47.3, 52.4, 64.0, 113.3, 114.3, 117.9, 121.1, 128.2, 128.3, 129.7, 133.2, 135.4, 137.7, 144.0, 177.5.

HPLC: 測定条件は実施例1と同一、測定値はt<sub>R</sub> = 8.3 min (3R), t<sub>R</sub> = 16.7 min (3S).

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Cl: C, 64.77; H, 6.04; N, 4.20. found: C, 64.47; H, 6.18; N, 4.01.

HRMS: Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Cl (M<sup>+</sup>) 333.1133, found 333.1109.

## 【0042】

## &lt;実施例3&gt;

名称：メチル 2,2'-ジメチル -3-(2'-ヒドロキシフェニルアミノ)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオネート

IR (neat): 3420, 2979, 1715, 1612, 1510, 1252 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.35 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 20.1, 24.4, 47.5, 52.2, 55.2, 64.2, 113.4, 114.3, 115.3, 117.2, 118.1, 119.7, 121.1, 129.4, 131.0, 135.6, 144.4, 158.8, 177.8.

HPLC: 測定条件は実施例1と同一、測定値はt<sub>R</sub> = 11.1 min (3R), t<sub>R</sub> = 28.0 min (3S).

HRMS: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 329.1627, found 329.1638.

## 【0043】

## &lt;実施例 4&gt;

名称: (S)-メチル 2,2'-ジメチル -3-(2-ヒドロキシフェニル) アミノ 3-(1'-ナフチル)- プロピオネート

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) 3.66 (s, 3H), 5.62 (s, 3H), 6.28-6.62 (m, 4H), 7.22-8.00 (m, 7H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.9, 25.1, 48.4, 52.4, 57.8, 113.4, 114.2, 117.9, 121.2, 122.1, 123.2, 125.2, 125.3, 125.4, 126.1, 128.1, 129.1, 133.6, 135.3, 144.1, 177.9.

HPLC: カラムにキラルセル (chiralcel) ADを用いた以外の測定条件は実施例 1 と同一、測定値は  $t_R = 14.6$  min (3s),  $t_R = 10.6$  min (3R.). Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01. found: C, 75.48; H, 6.49; N, 3.94.

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ ) 349.1678, found 349.1668.

【0044】

## &lt;実施例 5&gt;

名称: メチル 2,2'-ジメチル -3-(2'-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-(2'-ナフチル) プロピオネート

IR (KBr) 3418, 1710, 1610, 1510, 1270, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 6.40-6.70 (m, 4H) 7.41-7.46 (m, 3H), 7.75-7.81 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.2, 24.5, 47.6, 52.3, 64.8, 114.0, 114.3, 118.0, 121.1, 125.8, 126.2, 127.5, 127.6, 127.6, 127.9, 132.9, 133.0, 135.5, 136.7, 144.3, 177.7.

HPLC: フロー速度 0.8 ml/min とした以外の測定条件は実施例 1 と同一、測定値は  $t_R = 12.2$  min (3R),  $t_R = 26.0$  min (3S).

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 349.1678, found 349.1671.

【0045】

## &lt;実施例 6&gt;

名称: (R)-メチル 3-(2-ヒドロキシフェニル) アミノ -2,2'-ジメチル-3-(3'-チエニル) プロピオネート

IR (neat) 3413, 2978, 1708, 1608, 1513, 1446, 1267, 1192, 1140, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 6.46-6.71 (m, 4H), 6.98 (d, 1H  $J = 5.6$  Hz), 7.06 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 24.1, 47.2, 52.2, 61.2, 114.5, 115.1, 118.9, 121.1, 122.9, 125.2, 127.3, 135.3, 140.7, 145.0, 177.7.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、測定値は  $t_R = 9.2$  min (3S),  $t_R = 14.3$  min (3R).

【0046】

## &lt;実施例 7&gt;

名称: (S)-メチル 3-(2-ヒドロキシ -5-トリフルオロメチルフェニル)アミノ-2,2'-ジメチル -3-フェニルプロピオネート

IR (neat) 1707, 1612, 1531, 1442, 1336, 1277, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.75 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.23-7.32 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.2, 24.7, 47.3, 52.4, 64.5, 109.9, 113.6, 115.0, 123.2, 123.5, 127.8, 128.2, 135.7, 138.3, 137.0, 146.6, 177.9.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、測定値は  $t_R = 5.4$  min (3R),  $t_R = 7.3$  min (3S)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ : C, 62.12; H, 5.49; F, 15.11; N, 3.81; O, 13.07. found: C, H, N,

【0047】



## &lt;実施例 8&gt;

名称: (S)-S-エチル 3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-フェニルプロパンチオ酸

IR (KBr) 3396, 1647, 1608, 1520, 1449, 1362  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.67 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.83 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.97 (dd, 1H,  $J = 5.4, 14.9$  Hz), 3.07 (dd, 1H,  $J = 8.1, 14.9$  Hz), 4.81 (dd, 1H,  $J = 5.4, 8.1$  Hz), 6.44-6.71 (m, 4H), 7.20-7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 23.6, 51.4, 56.1, 114.4, 114.6, 118.8, 121.1, 126.3, 127.4, 128.6, 134.9, 141.7, 144.7, 198.4.

HPLC: カラムにキラルパック AS を用い、溶媒としてヘキサン/ $i$ PrOH = 19/1 とした以外の測定条件は実施例 1 と同一、測定値は  $t_R = 26.6$  min (3S),  $t_R = 38.2$  min (3R). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ : C, 67.74; H, 6.35; N, 4.65. found: C, 68.00; H, 6.54; N, 4.54.

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 301.1138, found 301.1102.

【0048】

## &lt;実施例 9&gt;

名称: (S)-S-エチル 3-(4'-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-フェニルプロパンチオ酸

IR (neat) 3412, 1665, 1516, 1447, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t, 2H  $J = 7.4$  Hz), 2.83 (q, 2H  $J = 7.4$  Hz), 2.96 (dd, 1H,  $J = 5.1, 14.9$  Hz), 3.05 (dd, 1H,  $J = 8.3, 14.9$  Hz), 4.78 (dd, 1H,  $J = 5.1, 8.3$  Hz), 6.39-6.78 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 23.7, 51.2, 55.6, 114.5, 115.0, 119.3, 121.2, 127.8, 128.9, 133.2, 134.6, 140.3, 144.7, 197.8.

HPLC: 測定条件は実施例 1 と同一、測定値は  $t_R = 19.5$  min (3S),  $t_R = 24.3$  min (3R). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClS}$ : C, 60.80; H, 5.40; N, 4.17. found: C, 60.85; H, 5.60; N, 3.99.

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClS}$  ( $\text{M}^+$ ) 335.0747, found 335.9758.

【0049】

## &lt;実施例 10&gt;

名称: (S)-S-エチル 3-(2'-フリル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-フェニルプロパンチオ酸

IR (neat) 3414, 1674, 1608, 1513, 1448, 1349, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.90 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 3.06 (dd, 1H,  $J = 5.4, 15.6$  Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J = 8.3, 15.6$  Hz), 4.81 (dd, 1H,  $J = 5.4, 8.3$  Hz), 6.11 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 6.26 (dd, 1H,  $J = 2.0, 3.2$  Hz), 6.60-6.81 (m, 4H), 7.35 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 23.6, 48.0, 50.8, 106.8, 110.2, 115.0, 118.0, 120.7, 121.5, 133.8, 142.0, 147.1, 153.8, 198.2.

HPLC: 測定条件は実施例 4 と同一、測定値は  $t_R = 15.4$  min (3S),  $t_R = 8.9$  min (3R). Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81. found: C, 61.86; H, 5.72; N, 4.80.

HRMS: Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 291.0932, found 291.0931.

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図 1】 ビナフトール誘導体を含むトリオールを調製するための反応を示す図である。

【符号の説明】

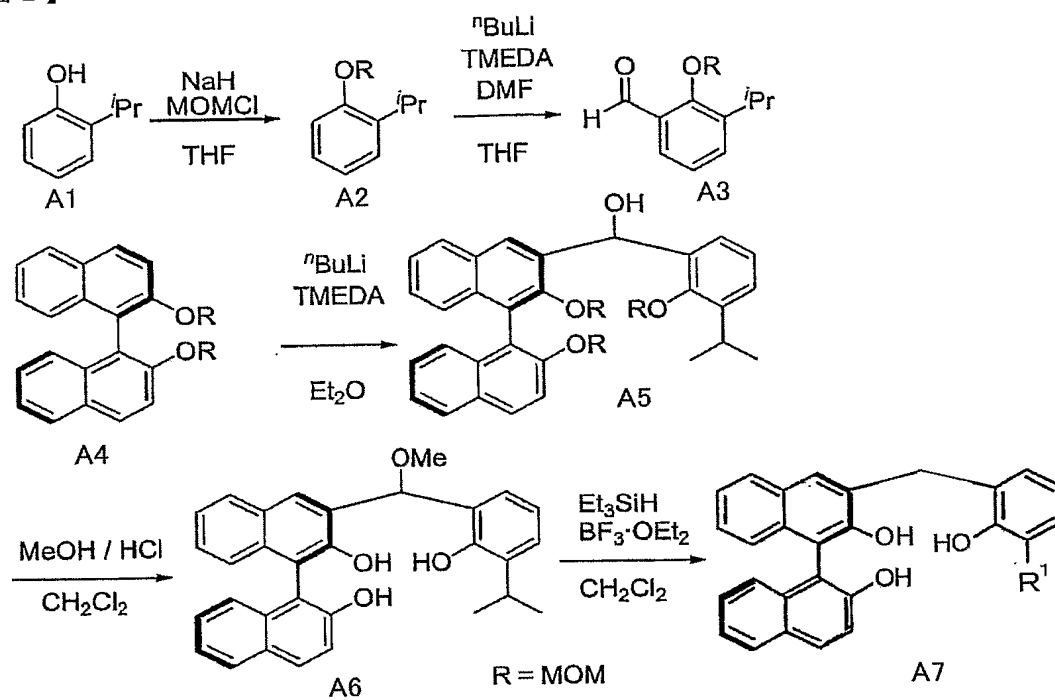
【0051】

A 7

最終生成物 (ビナフトール誘導体を含むトリオール)

【書類名】 図面

【図 1】



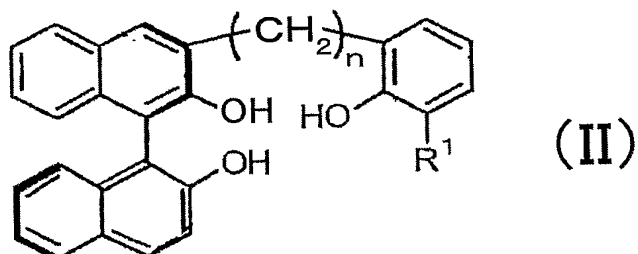
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性含窒素化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 5 価のニオブ化合物と、(R) ー体又は (S) ー体からなり光学活性なビナフトール誘導体を含むトリオール

【化 2】



(式中、 $R^1$  は水素原子または炭素数 1 ～ 4 の炭化水素基を表し、 $n$  は 0 ～ 2 の整数を表す) とを混合してなる不斉反応用触媒である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-064994
受付番号	50400382949
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成16年 3月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年 3月 9日
-------	-------------

特願 2 0 0 4 - 0 6 4 9 9 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 3 3 6 0 1 1 5 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

氏 名

独立行政法人 科学技術振興機構

2. 変更年月日

2 0 0 4 年 4 月 1 日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

氏 名

独立行政法人科学技術振興機構